

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520111153331

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

磷结合剂对于血液透析高磷血症患者成纤维
细胞生长因子-23 水平的影响

Effect of phosphate binders on serum FGF-23 levels in
maintenance hemodialysis patients with hyperphosphatemia

郭晓丹

指导教师姓名: 关天俊 副教授

专 业 名 称: 内科学(肾脏病学)

论文提交日期: 2014 年 04 月

论文答辩时间: 2014 年 05 月

学位授予日期: 2014 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2014 年 04 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

- () 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。
- () 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的：近年来，许多研究显示高水平的FGF-23与肾脏疾病进展、心血管病死率及左心室肥厚相关。饮食磷限制及磷结合剂可用来控制磷酸盐平衡及升高的血清FGF-23水平。本研究的目的在于比较碳酸镧和碳酸钙对于维持性血液透析高磷血症患者血清FGF-23水平的影响。

方法：选取56例在我科行维持性血液透析治疗的慢性肾功能衰竭患者，所有患者维持性血液透析治疗超过3个月，接受血液透析治疗3次/周，每次4h，碳酸氢盐透析液钙离子浓度为2.5mEq/L。研究期间，患者的血液透析治疗方案保持不变。入选患者符合血磷 $>1.77\text{mmol/L}$ ，血钙 $<2.38\text{mmol/L}$ ，25-OH-VitD水平 $>30\text{ng/ml}$ ，血清白蛋白水平 $>30\text{g/L}$ 。患者限制饮食磷摄入量为1000mg/day左右，将患者随机分为两组，分别接受碳酸镧或碳酸钙治疗16周。每2周常规检测血钙、血磷水平，滴定磷结合剂的使用剂量，使血磷水平达标。在治疗的第0、4、16周检测血清FGF-23及iPTH水平。

结果：56名患者共有50人完成了本研究，其中碳酸镧组有4人由于出现胃肠道症状暂停碳酸镧治疗，碳酸钙组有2人未按规律服用药物退出本研究。经磷结合剂治疗16周后，两组的血清磷水平比治疗前显著降低（ $P<0.05$ ）。两组中血清校正钙水平的变化无统计学意义，两组的钙-磷乘积水平均有明显降低（ $P<0.05$ ），两组的iPTH水平的变化无统计学意义。在磷结合剂治疗前，碳酸镧组和碳酸钙组FGF-23的基线水平无统计学差异。经碳酸镧治疗后，患者的血清FGF-23水平显著下降；而碳酸钙组FGF-23水平无显著变化。在碳酸镧组，血清磷水平的改变与血清FGF-23水平的改变呈正相关。随着血清磷水平减少越来越大，血清FGF-23水平的减少也越来越显著。

结论：总之，在血液透析患者中应用碳酸镧可以有效降低血磷及血清FGF-23水平，而应用碳酸钙并不能减少血清FGF-23水平。因此，使用碳酸镧可以有效治疗高磷血症，也可能通过减少循环FGF-23水平促进CKD患者的存活率。

关键词：FGF-23；高磷血症；磷结合剂

Abstract

Objective: Recent studies show that elevation of FGF-23 is independently associated with progression of renal disease, cardiovascular mortality and left ventricular hypertrophy. Dietary restriction of phosphate and phosphate binders are used for control of phosphate balance and elevation of serum FGF-23 levels. The aim of this study is to compare the effect of lanthanum carbonate vs. calcium carbonate on serum FGF23 levels in maintenance hemodialysis patients with hyperphosphatemia.

Methods: 56 patients from our Nephrology outpatient clinic with maintenance hemodialysis were included. Patients were on hemodialysis for at least 3 months prior to enrollment. The mean hemodialysis duration was 4 h, and all patients had received hemodialysis three times a week. The mean dialysate calcium concentration was 2.5mEq/L. The conditions of hemodialysis were fixed throughout the study period. Patients enrolled had serum phosphorus > 1.77mmol/L, serum calcium < 2.38mmol/L, 25-OH-VitD levels > 30ng/mL, and serum albumin > 30g/L. Patients received dietary restriction of phosphate less than 1000mg/day. Then patients were randomized in a 1 : 1 ratio to receive either lanthanum carbonate or calcium carbonate during a 16 weeks period. Blood samples were obtained for routine evaluation of serum calcium and phosphate at 2-week intervals; the dose of phosphate binders was adjusted to maintain serum phosphate to reach the target. Serum FGF-23 and iPTH levels were measured at Weeks 0, 4 and 16.

Results: Fifty patients completed the 16-week study; four patients discontinued the study due to gastrointestinal symptoms in lanthanum carbonate group, and two patients withdrew the study due to taking medicine irregularly in calcium carbonate group. In both groups, the serum phosphorus level was significantly decreased throughout the treatment period compared with before treatment ($P < 0.05$). Serum corrected calcium level showed little change in both groups. The product of serum corrected calcium and phosphorus ($\text{Ca} \times \text{P}$ product) showed a significant decrease after 16 weeks of treatment in both groups ($P < 0.05$). The iPTH level showed little

change in both groups. In both groups, serum FGF-23 levels were similar at baseline. It showed a significant decrease after lanthanum carbonate therapy. On the other hand, the FGF-23 level showed little change in calcium carbonate group. Furthermore, a significant correlation was demonstrated between the changes of serum FGF-23 and that of serum phosphate. As the reduction of serum phosphate became more marked, the decrease of serum FGF-23 also became greater.

Conclusions: In maintenance hemodialysis patients, lanthanum carbonate is effective in reducing serum phosphorus levels and FGF-23 levels. However, calcium carbonate does not reduce FGF23 levels. Thus, lanthanum carbonate may also contribute to improving the survival of CKD patients through reduction of circulating FGF-23 as well as providing effective treatment of hyperphosphatemia.

Key words: FGF-23; hyperphosphatemia; Phosphate binder

目 录

摘要	I
ABSTRACT	II
第一章 前 言	1
1.1 慢性肾脏病	1
1.1.1 CKD 的不良预后	1
1.1.2 CKD 的危险因素	2
1.2 FGF-23	2
1.2.1 FGF-23 与病死率	2
1.2.2 FGF-23 与肾脏疾病进展	3
1.2.3 FGF-23 与心血管疾病	4
1.2.4 FGF-23 与左心室肥厚	4
1.2.5 FGF-23 与血管钙化	5
1.2.6 FGF-23 的毒性机制	5
1.2.7 FGF-23 的治疗进展	5
1.3 磷代谢	6
1.3.1 磷代谢的影响因素	7
1.3.2 CKD 患者的磷代谢	8
1.3.3 高磷血症的危害	9
1.3.4 高磷血症的治疗进展	10
1.4 磷结合剂	10
1.4.1 碳酸钙	10
1.4.2 碳酸镧	11
1.5 本文的主要内容	12
第二章 对象与方法	13
2.1 研究对象	13
2.1.1 纳入标准	13
2.1.2 排除标准	13

2.1.3 医学伦理委员会	14
2.2 研究方法	14
2.2.1 临床资料收集	14
2.2.2 主要器材和试剂	14
2.2.3 标本处理	15
2.2.4 治疗方案	15
2.2.5 透析方案	16
2.2.6 酶联免疫吸附测定法（ELISA）检测 FGF-23	16
2.3 统计分析	19
第三章 结果	20
3.1 基本情况	20
3.2 血清磷、校正钙离子水平的变化	21
3.3 血清 iPTH、FGF-23 水平的变化	21
3.4 矿物质骨代谢指标之间的相关性	23
3.5 碳酸镧治疗的安全性	24
第四章 讨论	25
第五章 结论和展望	29
参考文献	30
英文缩略词表	44
综述	46
致谢	58
发表论文	59

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Chronic kidney diseases	1
1.1.1 Adverse clinical outcomes in CKD	1
1.1.2 Risk factors of CKD	2
1.2 FGF-23	2
1.2.1 FGF-23 and mortality	2
1.2.2 FGF-23 and kidney disease progression	3
1.2.3 FGF-23 and cardiovascular disease	4
1.2.4 FGF-23 and left ventricular hypertrophy	4
1.2.5 FGF-23 and vascular calcification	5
1.2.6 Pathophysiology of FGF-23 toxicity	5
1.2.7 Advances in therapy of FGF-23	5
1.3 Phosphate metabolism	6
1.3.1 Affecting factors of phosphate metabolism	7
1.3.2 Phosphate metabolism of CKD	8
1.3.3 Harm of hyperphosphatemia	9
1.3.4 Advances in therapy of hyperphosphatemia	10
1.4 Phosphate binders	10
1.4.1 Calcium carbonate	10
1.4.2 Lanthanum carbonate	11
1.5 Main works of the thesis	12
Chapter 2 Study Objects and Methods	13
2.1 Objects	13
2.1.1 Inclusion criteria	13
2.1.2 Exclusion criteria	13
2.1.3 Medical ethics committee	14
2.2 Methods	14
2.2.1 Collection of clinical data	14

2.2.2 Main equipments and reagents·····	14
2.2.3 Disposal of samples ·····	15
2.2.4 Thetapeutic schedule ·····	15
2.2.5 Hemodialysis schedule·····	16
2.2.6 Enzyme linked immunosorbent assay test of FGF-23 ·····	16
2.3 Satistical analysis·····	18
Chapter 3 Results ·····	20
3.1 Baseline patient characteristics ·····	20
3.2 Changes of serum phosphorus and corrected calcium ·····	21
3.3 Changes of serum iPTH and FGF-23·····	21
3.4 Correlations between mineral and bone metabolism markers ·····	23
3.5 Safety of lanthanum carbonate therapy·····	24
Chapter 4 Discussion ·····	25
Chapter 5 Conclusion and prospect ·····	29
References ·····	30
Abbreviation ·····	44
Review ·····	46
Acknowledgement·····	58
Published Papers ·····	59

第一章 前言

1.1 慢性肾脏病

慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease, CKD）是一种普遍的医疗问题，已成为世界各国所面临的重要公共卫生问题之一。CKD是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍（肾脏损伤病史>3个月），包括肾小球滤过率（Glomerular filtration rate, GFR）正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常，及影像学检查异常，或不明原因的GFR下降（ $GFR < 60 \text{ ml/min}$ ）超过3个月的一组慢性疾病综合征。

目前，CKD全球流行的趋势可概括为“三高”与“三低”状况，即高发病率、高心血管病并发率、高病死率，低认知率、低防治率、低心血管病认知率^[1]。近来，一项关于我国CKD流行病学的调查研究发现，成年人群中，CKD的患病率为10.8%，然而CKD的知晓率仅为12.5%^[2]。据有关发达国家统计，近30余年来，CKD的患病率有上升趋势。根据美国国民健康与营养调查显示，在过去的十年里CKD的发病率显著增加，到目前为止将近有2300万美国人受影响，过度消耗了医疗保健费用^[3]。近20年来，CKD在人类主要死亡原因中占第五位至第九位，是人类生存的重要威胁之一。

1.1.1 CKD 的不良预后

CKD 患者进展为终末期肾脏病（End stage renal disease, ESRD）的发生率较高，其病死率也居高不下，主要死亡原因为心血管疾病^[4]。对于合并有高血压或糖尿病等传统心血管危险因素 CKD 患者，其临床预后不良的风险很高，然而，流行病学数据显示，CKD 本身也可以独立地带来不良预后的风险^[5]。

CKD 的存在显著增加了肾脏衰竭和心血管疾病的病死率风险^[6]。前期研究表明，CKD 患者心血管疾病事件的发生率比非 CKD 患者增加了 2~3 倍，并与估算的肾小球滤过滤（Estimated glomerular filtration rate, eGFR）水平形成负相关；当 eGFR 低于 $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 时，心血管事件风险显著增加，当 eGFR 低于 $45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 时，则风险更进一步增加^[7]。CKD 进展至 ESRD 的比率根据研

究人群病例组合的不同而发生变化。在合并有糖尿病和高龄的 CKD 患者中，最常见的结局是心血管死亡^[8, 9]，其进展至 ESRD 的发生率也胜过年轻的 CKD 患者^[10, 11]。此外，这些研究也显示，随着时间的进展，一些 CKD 患者能维持较稳定的肾脏功能而不出现重大心血管事件。

1.1.2 CKD 的危险因素

影响 CKD 的危险因素很多，包括高蛋白饮食、感染、高血压、大量蛋白尿、高脂血症、高凝状态、低血容量、水电解质紊乱、尿路梗阻、肾脏毒性药物使用、贫血、心力衰竭、原发疾病未控制、尿毒症毒素蓄积及吸烟、肥胖、种族等。

迄今为止，传统的心血管危险因素呈高度流行，这些危险因素也促进了 CKD 的进展，然而目前对于控制这些危险因素却仅取得了有限的成功^[12-14]。近年来，越来越多的文献资料表明存在 CKD 特定的危险因素，引起了人们对这些新的危险因素的关注，目的在于为将来的多中心临床试验提出合理的干预措施。成纤维细胞生长因子-23 (Fibroblast growth factor-23, FGF-23) 的发现对于未来 CKD 的研究方向具有极其重要的意义。

1.2 FGF-23

FGF-23 主要是由骨细胞及成骨细胞分泌，是一种调节磷酸盐平衡和维生素 D 代谢的循环因子^[15, 16]。FGF-23 的主要靶器官为肾脏，它一方面通过下调近曲小管上皮细胞钠磷协同转运蛋白 (Na-Pi cotransporter, NPC) II a 和 II c 的表达，从而促进尿磷排泄；另一方面通过抑制近端小管上皮细胞 25(OH)D-1- α 羟化酶 (Cyp27b1) 的活动抑制 1,25(OH)₂D 的合成，同时增强 1, 25(OH)₂D-24-羟化酶 (Cyp24a1) 活性，促进 1,25(OH)₂D 的降解^[17-19]。在健康人群中，磷酸盐负荷的增加引起 FGF-23 水平升高^[20]；在 CKD 患者中，尿磷排泄的减少引起 FGF-23 水平增加^[21]。在这种情况下，高水平的 FGF-23 通过增加磷酸盐排泄和减少肠道磷酸盐的吸收来维持磷酸盐平衡。FGF-23 水平从 CKD2 期开始随着 eGFR 的下降逐渐升高^[21, 22]，到 ESRD 时可以达到正常人的 1000 倍以上^[23, 24]。

1.2.1 FGF-23 与病死率

FGF-23 独立于血磷水平与病死率相关，是病死率的独立预测因子。最初的

一项关于 400 例血液透析患者的前瞻性巢式病例对照研究显示,在透析的起始阶段升高的 FGF-23 水平与透析第一年显著升高的病死率独立相关,FGF-23 水平位于最高四分位组的患者其死亡风险比最低四分位组的患者高出将近 6 倍^[25]。这项研究也显示了升高的 FGF-23 水平独立于血磷水平与死亡风险的增加呈线性相关。在一项慢性肾功能不全群组(Chronic Renal Insufficiency Cohort, CRIC)的研究中显示,升高的 FGF-23 水平与增加的 ESRD 及病死率的风险独立相关,这是一项关于 CKD 进展及心血管疾病的相关危险因素的前瞻性、多中心的观察性研究,其研究对象是 eGFR 为 20~70 ml/min/1.73m² (平均为 42.8 ± 13.5 ml/min/1.73m²) 的 CKD 患者^[26, 27]。研究发现,在 3879 例 CKD2~4 期的 CRIC 患者中,FGF-23 的中位水平为 145RU/mL,72% 患者的 FGF-23 水平超过 100RU/mL,而这个截点与 CKD 的不良临床预后有关^[28]。经过 3.5 年的随访发现,FGF-23 基线水平的升高与死亡风险的增加独立相关,FGF-23 水平位于最高四分位组的患者其死亡风险比最低四分位组患者高出 3 倍左右。Kendrick 等^[29]也完成了一项类似的研究,在 CKD4-5 期(平均 eGFR 为 18 ml/min/1.73m²;中位 FGF-23 水平为 392RU/mL)的患者中,同样也发现了 FGF-23 基线水平与全因死亡率具有很强的相关性,在随后 2.9 年的随访期间发现,FGF-23 水平位于最高四分位组的患者其死亡风险比最低四分位组的患者高出 2.2 倍。显而易见,矿物质代谢的其他标志物(包括血钙、血磷、甲状旁腺激素及维生素 D)水平的变化,并不会影响这些结果。

1.2.2 FGF-23 与肾脏疾病进展

高水平的 FGF-23 是 CKD 患者肾功能快速丧失的独立危险因素。在一项对 177 例非糖尿病 CKD 患者的前瞻性研究中显示,FGF-23 水平与肾脏疾病的进展(定义为血清肌酐水平成倍增长和/或肾脏衰竭晚期)相关。在 53 个月的随访期间发现,与低水平的 FGF-23 相比,高水平的 FGF-23 独立于年龄、性别、eGFR 基线水平、蛋白尿、血钙、血磷、血清甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)水平与 CKD 的快速进展相关^[28]。另一项关于 55 例糖尿病肾病患者的研究显示,升高的 FGF-23 水平与死亡结局、血清肌酐成倍增长及起始透析相关^[30]。CRIC 研究证实,在具有残余肾功能的患者(eGFR ≥ 30ml/min/1.73m²)中,升高的 FGF-23 水平是 ESRD 的一项独立危险因素^[31]。此外,在 Kendrick 等^[29]的研究中表明,

高水平的 FGF-23 与慢性透析起始的风险独立相关。许多研究显示, 在 CKD 中 FGF-23 水平与蛋白尿相关^[30, 31]。在最近一项对 701 例老年女性的研究中发现, 升高 FGF-23 水平可能可以独立地预测 CKD 事件的起始^[32]。

1.2.3 FGF-23 与心血管疾病

FGF-23 是 CKD 患者心血管事件的一项危险因素。在一项对 149 例 CKD 患者的研究中表明, 升高的 FGF-23 基线水平预示着心肌梗死、冠状动脉介入术、颈动脉介入术、下肢动脉介入术、非创伤性下肢截肢或死亡的发生^[33]。在 Kendrick 等^[29] 对 1099 例患者的研究中也发现, 高水平的 FGF-23 与急性心肌梗死及下肢截肢的高风险强烈相关。同样地, 在一项对 833 例稳定型冠状动脉疾病患者的研究中发现, 升高的 FGF-23 水平预示着综合心血管事件 (包括心肌梗死、中风、短暂脑缺血发作及心力衰竭) 的远期风险^[34]。更重要的是, 研究者单独研究这些心血管事件时发现, 高水平的 FGF-23 与心力衰竭、中风或短暂脑缺血发作的风险显著相关, 而与心肌梗死的风险不相关。同样地, 近期一项对健康专业人士随访调查的巢式病例对照研究显示, FGF-23 基线水平与非致命性心肌梗死及致命性冠心病的远期风险无明显相关^[35]。然而, FGF-23 与心肌损伤标志物 (脑钠肽和肌钙蛋白) 及左心室肥厚的相关性表明了 FGF-23 的靶向毒性^[36-38]。

1.2.4 FGF-23 与左心室肥厚

许多研究表明, FGF-23 与左心室肥厚 (Left ventricular hypertrophy, LVH) 具有相关性。在一项关于 124 例血液透析患者的研究中发现, 高水平的 FGF-23 独立于血磷水平与 LVH 及升高的左心室质量指数 (Left ventricular mass index, LVMI) 相关^[39]。另一项对 162 例非透析 CKD 患者的研究显示, 升高的 FGF-23 水平与升高的 LVMI 及升高的 LVH 发病率相关, 这种关系是独立于传统的危险因素和血磷水平, 且这些传统因素和血磷水平并不与 LVMI 或 LVH 相关^[40]。与先前的报道一致, 在一项对 3070 例 CKD2~4 期患者的 CRIC 研究中发现, 升高的 FGF-23 水平独立于人口统计学、临床及实验室变量 (包括 eGFR、血红蛋白、白蛋白、PTH 及血磷水平) 与升高的 LVMI 及升高 LVH 发病率显著相关^[41]。更为重要的是, 在对 411 例基线超声心动图显示左心室结构正常的 CRIC 患者中发现, FGF-23 基线水平升高与 LVH 事件的远期风险升高相关。这项研究结果表明, 高水平的 FGF-23 与 LVH 之间可能存在着因果关系, 这种关系在动物实验及体外实验中已被证实。

1.2.5 FGF-23 与血管钙化

FGF-23 水平与血管钙化关系的研究结果各不相同。一些研究者在对健全肾脏功能、透析患者及 CKD 早期患者的影像学检查中,并未发现 FGF-23 与血管钙化的相关性^[40, 42, 43];然而,其他研究者却报道了,FGF-23 与透析患者的冠状动脉钙化积分相关,与普通人群或 eGFR 下降患者的其他血管疾病的检查结果相关^[44-46]。例如,对 759 例肾功能正常患者的研究表明,高水平的 FGF-23 与受损的反应性独立相关;对 208 例 eGFR 低于 60ml/min/1.73m² 患者的研究中发现,FGF-23 水平与动脉僵硬度独立相关^[46]。最近,另一项对 142 例 CKD2~5 期(包含透析)患者的研究显示,升高的 FGF-23 水平独立于 CKD 分期及年龄与大动脉钙化积分相关^[47]。

1.2.6 FGF-23 的毒性机制

在 CKD 患者中,升高的 FGF-23 水平与 LVH 独立相关,但这些观察研究并不能明确其因果关系。为此,Faul 等^[41]进行了一系列的研究来证实其因果关系。首先,通过激活 FGF 依赖性受体后发现,FGF-23 引起了体外分离心肌细胞的病理性肥大。然后,在野生型小鼠的心肌内或静脉内注射 FGF-23 会引起 LVH,而在 klotho 缺乏及 Klotho 杂合小鼠内注射 FGF-23 则出现 FGF-23 升高及 LVH,表现为基因-剂量依赖模式。最后,在切除 5/6 肾脏的 CKD 小鼠模型(已出现 LVH、严重高血压及 FGF-23 升高)中加入 FGFR 阻断剂,引起了 LVH 减轻,而血压水平及 FGF-23 水平并没有降低。总之,这些结果明确了 FGF-23 在 LVH 发病机制中的因果关系,同时也表明缓慢升高的 FGF-23 水平可能直接促进了 CKD 患者 LVH 的高发病率。考虑到心血管疾病是 CKD 患者死亡的首要原因,以及 LVH 是引起心血管疾病的重要机制,这些研究结果也为 FGF-23 和死亡率的因果关系提供了支持^[48, 49]。

1.2.7 FGF-23 的治疗进展

高水平的 FGF-23 是 CKD 不良预后的潜在危险因素,因此迫切需要研究有效的治疗方案来降低 FGF-23 水平。在一项对健康志愿者的生理学研究中显示,饮食磷限制及磷结合剂的应用可以改变 FGF-23 水平^[50]。目前,许多临床数据是关于研究在透析患者及 CKD3~4 期患者中应用磷结合剂对 FGF-23 水平的影响

[51-53]。例如，在透析患者中应用盐酸司维拉姆和碳酸钙治疗 4 周，FGF-23 水平较治疗前显著下降^[54]。Oliveira 等^[51]发现，在 CKD3-4 期血磷水平正常的患者中应用盐酸司维拉姆治疗 6 周可以降低 50% 的 FGF-23 水平。同样的，在 CKD3 期基线血磷水平 $<4.5\text{mg/dL}$ 的 CKD3 期患者中应用碳酸镧 4 周，可以有效降低 22% 的 FGF-23 水平^[52]。在透析及 CKD 患者中应用钙相关的磷结合剂，并不能有效降低 FGF-23 水平^[51, 54]。在一项血磷水平正常的 CKD3~4 期患者中应用碳酸镧治疗 2 周并未引起 FGF-23 水平的改变^[53]，这项研究表明需要更长时间的研究来证实碳酸镧的有效性。近来，一项对 9 例平均 eGFR 水平为 32ml/min/1.73m^2 的患者交叉试验显示，素食一周可以显著降低 FGF-23 水平^[55]。

1.3 磷代谢

磷是生命体中重要的元素之一，其原子量为 31Da，在大自然中磷广泛地以矿物质磷酸盐的形式存在。在生物体中，磷在骨骼代谢、细胞信号转导及能量代谢中起着至关重要的作用。人体中，大约有 80-85% 的磷以钙盐的形式存在于骨骼和牙齿中；大约有 15-20% 的磷存在于体液和软组织中。值得注意的是，循环磷水平，也就是临床实践中可测得的血磷水平，仅代表了人体总磷的 0.1%。血磷水平是机体磷代谢情况的直接反应，血磷的维持与肠道磷吸收、肾脏磷排泄、细胞外液与骨骼及细胞内液的磷平衡有关。

磷在消化道被吸收，其主要吸收部位是空肠。日常饮食中富含磷的食物包括鱼类、肉类、奶制品及食品添加剂等。在健康的成人中，肠道每日吸收数百毫克的磷，这些吸收的磷进入细胞外液中，参与细胞、组织及骨骼的代谢^[56]。机体中的磷主要靠肾脏排泄，其中大部分肾小球滤过的磷在近曲肾小管被重吸收，少量滤过的磷在远端肾小管被重吸收。肾脏每日排磷量与肠道吸收量相当，从而可维持磷酸盐的平衡。目前，我们还不清楚这种平衡是如何维持的。尽管有报道称肠道能快速地调节肾脏磷排泄，肾脏磷酸盐排泄的可靠信号通路目前还未被识别。此外，人体中每日有数百毫克的磷在细胞外液与细胞内液或骨骼中转运。胰岛素和呼吸性碱中毒可促进磷进入细胞，这种活动可发生在数分钟至数小时内。呼吸性碱中毒是通过升高细胞内 pH 值来增强糖酵解以及促进细胞摄入磷。而在代谢性碱中毒的情况下，磷进入细胞则较不明显。

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”. Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库